



Ciclo Metodología Científica II - 2020

# Relación de dislipemia en pacientes adultos con hipotiroidismo primario

María del Pilar Acosta y Lara - ; Mariana Correa - ; María Eduarda Gandini -  
; Jessica Lorena Mattos -

Grupo 12

Prof. Adj. Rosa Finozzi; Prof. Adj. Gabriela Mintegui.

Departamento de Endocrinología y Metabolismo - Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

Facultad de Medicina

Universidad de la República Oriental del Uruguay - UdelaR

Montevideo, 2020.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	Introducción	04
1.1.	Marco teórico	05
2.	Objetivos	11
3.	Metodología	12
4.	Resultados	13
5.	Discusión	23
6.	Conclusiones	25

## RESUMEN

**Introducción:** el hipotiroidismo primario es una enfermedad con alta frecuencia dentro de las consultas endocrinológicas, se define al mismo como el aumento de los valores de TSH y descenso de los niveles de T4. Por otra parte, la dislipemia es bien conocida como factor de riesgo para numerosas patologías, sobre todo a nivel cardiovascular, determinando así una alta morbimortalidad y grandes gastos en salud, por eso es relevante abordar la relación que existe entre ambas.

**Objetivo:** el objetivo principal es analizar la relación entre hipotiroidismo primario y dislipemia en una población adulta entre 18 y 64 años.

**Metodología:** se realiza una revisión narrativa, con fuentes de base de datos PubMed, Portal Timbó, Google Académico, LILACS y Scielo. En la revisión se usan artículos online sin limitar la búsqueda según diseños de estudios, en inglés, español y portugués, en un período máximo de 10 años de antigüedad.

**Resultados:** se seleccionaron 26 artículos de interés.

**Conclusión:** los pacientes hipotiroideos presentan mayor prevalencia de dislipemia, en estos predomina el aumento de LDL con características aterogénicas, por lo que el riesgo cardiovascular es mayor. El tratamiento de reemplazo con levotiroxina sódica ha demostrado disminuir las cifras de lípidos séricos.

**Palabras-clave:** *"hipotiroidismo", "hipotiroidismo primario", "dislipemia"*.

## ABSTRACT

**Introduction:** primary hypothyroidism is a disease with a high prevalence in endocrinological consult, defined as an increase in TSH values and a decrease in T4 levels. On the other hand, dyslipidemia is well known as a risk factor for numerous pathologies, especially at the cardiovascular level, determining high morbidity and mortality, which imply large health costs, so it is relevant to address the relationship between the two.

**Objective:** the main objective is to analyze the relationship between primary hypothyroidism and dyslipidemia in an adult population between 18 and 64 years old.

**Methodology:** a narrative review is carried out, with sources from the PubMed database, Portal Timbó, Google Academic, LILACS and Scielo. Online articles are used in the review without limiting the search according to study designs, in English, Spanish and Portuguese, in a maximum period of 10 years.

**Results:** 26 articles of interest were selected.

**Conclusion:** hypothyroid patients present a higher prevalence of dyslipidemia, predominantly an increase in LDL with atherogenic characteristics, so the cardiovascular risk is higher. Replacement therapy with levothyroxine has been shown to decrease serum lipid levels.

**Key words:** *"hypothyroidism", "dyslipidemia"*.

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es una enfermedad muy frecuente dentro de las consultas endocrinológicas, tiene una prevalencia en la población general de 1 al 2% (1), en Uruguay no existen estudios al respecto. Según donde se encuentre la afección que lo produce se divide en: hipotiroidismo primario, producido por una disfunción a nivel de la glándula tiroidea; secundario, por disfunción de la hipófisis y terciario, en la cual la alteración está en el hipotálamo.

El más frecuente es el hipotiroidismo primario y es en el que se basa esta revisión. Este se caracteriza por el déficit de hormonas tiroideas, producido por una alteración orgánica o funcional de la glándula tiroidea. El diagnóstico se establece al encontrar una cifra de TSH aumentada y tiroxina libre (T4L) disminuida. Su incidencia es mayor en el sexo femenino, entre los 30 y 50 años (2). La causa más común de esta patología es la tiroiditis atrófica autoinmunitaria (Hashimoto).

El tratamiento de primera línea para esta patología es la administración de levotiroxina sódica (T4), en dosis única vía oral, en ayunas, dado que esto favorece su absorción a nivel del intestino delgado.

El hipotiroidismo produce a nivel global un hipometabolismo, y puede provocar alteraciones en diversos sistemas del organismo, entre ellos piel y faneras, sistema psiconeuromuscular, cardiovascular, respiratorio, sistema nervioso y gastrointestinal.

Dentro de los efectos a destacar, las hormonas tiroideas (HT) tienen un papel cardioprotector por lo tanto, cuando existe una disfunción tiroidea eso se traduce como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Estas hormonas intervienen en la contracción cardíaca, por lo cual en el hipotiroidismo la fuerza de contracción va a estar disminuida, bajando el gasto cardíaco y provocando disfunción diastólica. A su vez, las HT favorecen la vasodilatación periférica y el descenso de sus niveles séricos, provocando un aumento en las resistencias vasculares, base de la hipertensión arterial encontrada en estos pacientes. Otras alteraciones en parámetros metabólicos relacionados con el riesgo cardiovascular, se ven en el metabolismo de los adipocitos, la producción de adipocinas, la resistencia a la insulina y el índice de masa muscular.

La dislipemia se define como la alteración en los lípidos sanguíneos, a expensas del aumento en los niveles de LDL (hipercolesterolemia), de triglicéridos (hipertrigliceridemia) o ambos (hiperlipemia combinada); o a expensas de una disminución en las cifras de HDL (hipoalfalipoproteinemia). Se clasifica según la etiología en dislipemias primarias, que son de causa genética, y dislipemias secundarias, las cuales son adquiridas mediante hábitos y estilo de vida del paciente o son debidas a otra patología. En esta última categoría se incluye al hipotiroidismo.

Cabe destacar la asociación entre el hipotiroidismo y la presencia de dislipemia, esta se encuentra descrita en diversos estudios clínicos. La prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con dislipemia es de 3,7%-5,6% (3).

## **MARCO TEÓRICO**

### ***Eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo***

El eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo es responsable de regular la secreción de las hormonas tiroideas, éstas se encargan de realizar una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la síntesis de hormonas producidas por la tiroides. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tiotropina (TRH), que se encarga de estimular las células tiotropas de la hipófisis anterior que produce la liberación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) de forma circadiana y pulsátil. La TSH es la principal hormona reguladora y actúa sobre las células foliculares de la tiroides generando la secreción de las hormonas tiroideas que son derivados yodados del aminoácido tirosina. Cuando existe un descenso de la concentración sérica de triyodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4), se eleva la síntesis y secreción de la hormona TSH, actuando como un regulador positivo en el eje tiroideo.

La triyodotironina es metabólicamente activa, se produce por desyodación de T4 a T3 en los tejidos periféricos, lo que hace que se una a un 90% de los receptores de hormonas tiroideas (4). En períodos de ayuno, hay una reducción de la conversión periférica de T4 a T3. En la deficiencia de yodo, una de las causas de hipotiroidismo, hay un incremento de la secreción de T3, dado que el organismo mantiene las reservas de yodo evitando el gasto de un yodo extra en la formación de T4. Las hormonas tiroideas están involucradas en el metabolismo de varios órganos y sistemas, como son el sistema nervioso, corazón, hueso, gónadas, entre otros. Se destaca su importancia para la termogénesis, debido a que mantienen el metabolismo basal y generan calor. Otras funciones son el control de la contractilidad miocárdica, manteniéndola en parámetros normales. A su vez T3 es responsable de acendrar el cortisol, hormona responsable de los niveles de estrés.

### ***Hipotiroidismo***

El hipotiroidismo es un estado clínico que se define por una cantidad insuficiente o ausente de hormonas tiroideas, conocidas como triyodotironina y tetrayodotironina. Esta enfermedad puede clasificarse en primaria, secundaria y terciaria, que dependerá del escalón que se encuentre afectado en el eje. El hipotiroidismo primario, como ya se nombró anteriormente, afecta a la glándula tiroides propiamente dicha. En el caso del hipotiroidismo secundario existe una alteración de la secreción de TSH desde la adenohipófisis por un problema de esta glándula. Y por último en el terciario, se da por deficiencia o ausencia de la TRH por alguna complicación a nivel hipotalámico, sea de causa orgánica, inflamatoria u otra.

Este trabajo se centrará en el hipotiroidismo primario, dentro de este, entre las causas a destacar a nivel mundial, se encuentran las provocadas por el déficit de yodo y la tiroiditis autoinmune crónica (enfermedad de Hashimoto) (5), otras causas son la tiroidectomía total y parcial. En Uruguay desde el año 1998 toda sal dispuesta para la comercialización del consumo humano debe ser yodada, según el

Decreto N°123/998 (6). La tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente en adultos, se produce una destrucción de los tirocitos por los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. Se forma una integración de inmunocomplejos y complemento en las células foliculares, lo que afecta la producción de sus hormonas, y este proceso lleva a la fibrosis glandular. Pueden existir cambios en la estructura anatómica, con el aumento de la glándula, que clínicamente puede manifestarse como bocio (5).

Con una presentación variada de hipometabolismo, el hipotiroidismo se puede manifestar de distintas formas, con signos y síntomas inespecíficos que afectan desde la piel hasta al sistema nervioso. Esta sintomatología puede progresar y generar complicaciones, hasta su expresión máxima que es el mixedema; es infrecuente, pero hay riesgo de mortalidad para el paciente. Frente a la sospecha clínica de hipotiroidismo, se debe realizar el diagnóstico bioquímico con la medición de TSH de screening y si se encuentra elevada, se reitera la TSH con T4 libre en suero. Los valores en el hipotiroidismo manifiesto de TSH debe ser mayor a 10 mUI/L y T4L baja; en el caso que el valor de TSH se encuentra elevado con T4L normal, se habla de hipotiroidismo subclínico. El tratamiento es con suplementación de levotiroxina sódica (T4) (1).

### ***Síntesis de colesterol***

El colesterol corporal proviene de dos fuentes, la dieta y la síntesis endógena hepática. Es precursor de otras moléculas, como las hormonas esteroideas, los ácidos biliares y la vitamina D.

En la luz intestinal está presente el colesterol derivado de la secreción biliar y el proveniente de las ingestas, este se absorbe en el intestino delgado proximal, variando según la ingesta alimentaria, la edad, la concentración de ácidos biliares y la composición de la flora intestinal.

Los lípidos plasmáticos, son insolubles en agua, entonces deben ser empaquetados en partículas de lipoproteína para su transporte. El 70% del colesterol se encuentra unido a lipoproteínas plasmáticas en forma de ésteres de colesterol. Las lipoproteínas están formadas por un núcleo de lípidos (ésteres de colesterol y triglicéridos) rodeado por una capa de apolipoproteínas y lípidos anfipáticos con su parte polar hacia el exterior. Estas cuentan con distintas densidades, según la proporción de lípidos y proteínas. Existen las de alta densidad (HDL, High-Density Lipoprotein), las de baja densidad (LDL, Low-Density Lipoprotein), las de muy baja densidad (VLDL, Very Low-Density Lipoprotein), y las de densidad intermedia (IDL, Intermediate-Density Lipoprotein), la lipoproteína (a) [Lp(a)] y los quilomicrones (QM).

El colesterol absorbido es luego transportado como quilomicrones (QM) a la sangre. La lipoprotein lipasa (LPL) presente en los vasos sanguíneos, extrae los triglicéridos (TG) de los QM y estos se almacenan en el tejido adiposo o son utilizados por los músculos para obtener energía. Los remanentes de quilomicrones (rQM) son depurados por el hígado, liberándose el colesterol para luego ser guardado o usado para la síntesis de otras lipoproteínas.

La síntesis endógena de colesterol se produce fundamentalmente en el hígado y está relacionada con las necesidades del organismo. Dentro del retículo endoplásmico de los hepatocitos,

se fabrica colesterol a partir de acetil - CoA. La enzima limitante del proceso es la HMG-CoA reductasa, en su paso a mevalonato. Una vez sintetizado, el hígado puede liberar colesterol a la sangre en la forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Dentro de los capilares corporales la LPL extrae los triglicéridos y los fosfolípidos de las VLDL, formándose las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).

Las LDL son sintetizadas en el hígado, tienen una concentración alta de colesterol y de fosfolípidos y no contienen triglicéridos. Estas partículas transportan colesterol desde el hígado hacia los tejidos periféricos, existiendo receptores de LDL en la mayoría de las membranas celulares. Son de importancia clínica por su aterogenicidad.

La síntesis de colesterol se regula mediante retroalimentación entre la vía endógena y la exógena, si disminuye la absorción intestinal, aumentan los LDLr y por lo tanto la captación de LDL, disminuyendo así sus valores séricos. Consiguientemente aumenta la actividad de la HMG-CoA reductasa y se incrementa la síntesis de colesterol. Si la absorción aumenta, sucede lo opuesto, aumentando las concentraciones plasmáticas de LDL.

El HDL se produce en el hígado y en el intestino, protege contra las enfermedades cardiovasculares ya que al circular en el plasma adquiere el colesterol del torrente sanguíneo, de las lesiones ateroscleróticas y de los tejidos periféricos, llevándolo hasta el hígado para su posterior eliminación. Este proceso se denomina transporte inverso de colesterol (TIC). En el TIC actúan la Lecitin Colesterol Acil Transferasa (LCAT), que esterifica el colesterol para que sea integrado por las HDL, y la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), que transfiere los ésteres de colesterol desde las HDL a las VLDL y los QM, para que luego sea eliminado por el hígado.

La Lp (a) es una lipoproteína plasmática compuesta por una partícula de LDL unida a una molécula de apolipoproteína B100 y una de apolipoproteína (a). La Lp(a) puede interferir con la fibrinólisis, favorecer los depósitos de lípidos y estimular el crecimiento de células musculares lisas. Estas acciones favorecen la aterogénesis, por lo que constituye un factor de riesgo para la aterosclerosis (7, 8).

### ***Ateroesclerosis***

Las concentraciones séricas elevadas de CT, LDL y VLDL y las concentraciones séricas bajas de HDL se correlacionan estrechamente con las lesiones ateroscleróticas.

Las primeras lesiones son las estrías grasas, dadas por acumulación de LDL en la íntima vascular debido a la disfunción endotelial, que aumenta la permeabilidad de la pared de los vasos. Como consecuencia las LDL permanecen más tiempo en el espacio subendotelial y son oxidadas por los macrófagos allí presentes. Estas células captan las LDL oxidadas y se degeneran, convirtiéndose en células espumosas, que al morir liberan los lípidos que formarán el núcleo lipídico de la placa de ateroma y sustancias tóxicas que lesionan el endotelio. Las células del músculo liso cubren este núcleo

y producen proteínas que formarán la cubierta fibrosa. Las placas de ateromas pueden crecer lentamente o complicarse de forma aguda.

Se ha observado que principalmente las LDL oxidadas, y en menor medida las LDL no oxidadas, disminuyen la expresión de la Sintasa de Óxido Nítrico endotelial (SONe). Lo que favorece el estrés oxidativo y la presencia de un estado pro-inflamatorio, que llevan a alteraciones a nivel vascular (8).

### ***Dislipemia y tratamiento***

La dislipidemia más frecuente e importante por su relación con las enfermedades cardiovasculares, es la hipercolesterolemia, esta condición se define como la presencia de niveles excesivamente elevados de colesterol en sangre. La hipercolesterolemia se caracteriza clínicamente por niveles séricos elevados de colesterol (>240 mg/dL) y elevación de LDL (>160 mg/dL).

Los fármacos de primera elección para el tratamiento de estos pacientes son las estatinas. Estas son inhibidores temporales de la HMG-CoAR que actúan mediante la interferencia de la síntesis del mevalonato, lo que limita la síntesis de colesterol (8).

### ***Relación HT y dislipemia***

Estas dos patologías descritas están estrechamente relacionadas. Se han analizado los mecanismos fisiopatológicos que explican que el déficit de hormonas tiroideas (HT) produce alteraciones en las cifras del perfil lipídico.

Los efectos encontrados sobre el metabolismo lipídico, por parte de las HT, son varios:

- Aumento de la expresión de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides 2 (SREBP 2): sensor localizado en el retículo endoplasmático que se activa cuando los niveles intracelulares de colesterol se encuentran disminuidos. Migra al núcleo donde actúa como factor de transcripción de los genes del receptor de LDLR y de HMG-CoA reductasa (9).
- Inducción de la HMG-CoA reductasa, primer paso en la síntesis de colesterol (10).
- Efecto en el promotor del gen del LDLR (9).
- Síntesis de ácidos biliares, mediante la unión de T3 con el thyroid hormone responsive element (TRE) que regula la enzima colesterol 7-alfa-hidroxilasa. Promueve así la excreción de colesterol (9) y el agotamiento del colesterol intrahepático, lo que aumenta la síntesis de colesterol en el hígado y por lo tanto la absorción hepática del colesterol sérico (11).
- Reducción de la absorción intestinal de colesterol exógeno a través del aumento en la competencia dado por el colesterol biliar (12).
- Protección contra la oxidación de las LDL (10).
- Aumento de la actividad de la CETP, que actúa en la transferencia de ésteres de colesterol desde HDL2 a VLDL y LDL y en la transferencia de TG desde VLDL y LDL a HDL (10).

Tiene un rol antiaterogénico debido a que actúa en el transporte inverso de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado (12).

- Estimulación de lipoproteinlipasa (LPL), que cataboliza las lipoproteínas ricas en TG y transporta colesterol libre hacia las HDL.
- Estimulación de la lipasa hepática (HL), que hidroliza HDL2 a HDL3 (disminuyendo su contenido de colesterol) y contribuye a la conversión de IDL a LDL y en la transformación de LDL en LDL de baja densidad.
- Regulación positiva de la apolipoproteína A, disminuyendo la producción hepática de VLDL y TG y aumentando la actividad de la LPL (10).
- Aumento de la expresión de (LRP1) Low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1), receptor de lipoproteínas remanentes.
- Aumento de la capacidad del suero de aceptar el colesterol celular mediante ABCA1, gen codificante de la proteína transportadora ABC que media la translocación del colesterol y los fosfolípidos desde el interior de la célula hacia la membrana, donde se forman las partículas HDL y se inicia el transporte reverso de colesterol (12).

A partir de estos mecanismos se puede observar que cuando se produce un déficit de HT se van a producir consecuencias como:

- Disminución del receptor de LDL (9), disminuyendo el catabolismo de LDL e IDL.
- Disminución de la excreción de colesterol, por la reducción en la síntesis de ácidos biliares. A su vez aumenta el colesterol intrahepático y disminuye la captación hepática de colesterol sérico.
- Disminuye el clearance de LDL e IDL. Las partículas LDL al persistir más tiempo en el plasma pueden sufrir oxidación, llevando a un aumento en la cantidad de partículas LDL oxidadas y a la formación de células espumosas (9).
- Disminución de paraoxonasa 1 (PON1), la cual protege a las partículas de LDL de la oxidación (13).
- Disminución en la transcripción y en la actividad de la HMG-CoA reductasa, disminuyendo así la síntesis de colesterol (este efecto es menos importante que los demás).
- Disminución de la actividad de la LPL, esto disminuye el clearance de las lipoproteínas ricas en TG, por lo que lleva a un aumento en los niveles de TG, VLDL y QM.
- Disminución de la actividad de la HL, lo que resulta en un aumento de los niveles de HDL, en particular HDL2.
- Disminución en la actividad de la CETP, lo que contribuye a la elevación de los niveles de HDL.

- Disminución de la actividad de la LCAT, esto disminuye la conversión de colesterol libre en ésteres de colesterol, reduciendo la captación de colesterol libre por las partículas de HDL (9).
- Niveles aumentados de lipoproteína a, un tipo de LDL que se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular (10).

Por lo tanto, en base al mecanismo fisiopatológico descrito es esperable que los pacientes con hipotiroidismo tengan una mayor prevalencia de dislipemia, consecuencia de un desbalance entre la síntesis y la excreción de colesterol.

## **OBJETIVOS**

### ***Objetivo general***

- Analizar la relación entre dislipemia en una población con hipotiroidismo primario, tomando como muestra a adultos entre 18 y 64 años.

### ***Objetivos específicos***

- Estudiar el efecto de la disminución de las hormonas tiroideas en el metabolismo de los lípidos.
- Investigar el efecto del tratamiento de reemplazo con levotiroxina sódica en las cifras de lípidos sanguíneos.

## **METODOLOGÍA**

La metodología del trabajo se basa en una revisión narrativa sobre la relación entre dislipemia en una población con hipotiroidismo primario de adultos entre 18 y 64 años.

Se utilizan como fuentes de bases de datos PubMed, Portal Timbó, Google Académico, LILACS, Cochrane y Scielo.

Para la revisión se realiza una búsqueda bibliográfica de artículos online sin limitar la misma según diseños de estudios, entre los idiomas a trabajar se utilizan publicaciones en inglés, español y portugués, considerando un período de un máximo de 10 años de publicación .

Se utilizan para la búsqueda los operadores booleanos y como palabras-clave: "hypothyroidism", "hypothyroidism NOT subclinical", "dyslipidemia", "adult", "hipotiroidismo", "hipotiroidismo primario", "dislipemia".

Entre los filtros utilizados en las búsquedas de esta revisión se encuentran: data de publicación de "máximo 10 años", los lenguajes elegidos fueron "español", "portugués" e "inglés", como especie se utilizó "humanos", en los filtros relacionados con la edad se utilizaron "adult and middle aged".

## RESULTADOS

Mediante la búsqueda bibliográfica realizada, se encontraron 237 referencias, de estas se seleccionaron 26 artículos de interés. 15 estudios observacionales, 8 revisiones narrativas, 2 casos clínicos y 1 estudio demográfico.

En la tabla 1, se resumen los artículos seleccionados.

**Tabla 1.**

TÍTULO	AUTOR/ AÑO	REVISTA/ DISEÑO	POBLACIÓN/ LUGAR DE REALIZACIÓN	HALLAZGOS
The impact of acute hypothyroidism on lipid levels in athyreotic patients.	Rezvan Salehidoost/ 2012.	Journal of Research in Medical Sciences/ Estudio clínico prospectivo.	42 pacientes/ Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Iran.	Las HT juegan un rol considerable en el metabolismo del HDL y de otros lípidos, alterando sus concentraciones significativamente. Se observa un aumento en el LDL y HDL. El efecto neto en estos cambios, necesita más investigación.
Lipid Profile in Patients of Primary Hypothyroidism.	Azam Ali/ 2013.	Annals of King Edward Medical University, vol 19/ Caso-control.	80 pacientes/ Atomic Energy Medical Centre (CENUM) Mayo Hospital Lahore.	Se encuentra un aumento significativo en los niveles de CT, LDL y TG en pacientes hipotiroideos. En los niveles de HDL no se encuentra un aumento significativo, pudiendo estar aumentados, normales o descendidos.

To study the pattern of dyslipidemia in hypothyroid patients.	Dr. Mohammed Tarik/ 2020.	International Journal of Medical and Biomedical Studies/ Estudio transversal.	100 pacientes/ Sardar Patel Medical College, Bikaner	Se concluye que el hipotiroidismo se asocia a un perfil lipídico anormal, especialmente en los niveles de CT, LDL y TG. Se recomienda un estudio con mayor número de muestra y mayor duración.
Changes in electrolyte and lipid profile in hypothyroidism.	Roopa Murgod/ 2012.	Life Science/ Caso-control.	280 pacientes/ Department of Biochemistry, Vydehi Institute of Medical Sciences And Research Centre, Bangalore.	Se encuentra que pacientes hipotiroideos presentan elevación de CT, LDL, TG y HDL y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Por lo que es beneficioso la monitorización de los lípidos séricos en estos pacientes.
Dyslipidemia in thyroid disorders.	Dr. Saima Mushtaq/ 2015.	Indo American Journal of Pharmaceutical Research/ Caso-control.	120 pacientes/ Department of Biochemistry, Government Medical College, Srinagar, Jammu & Kashmir.	Elevación significativa de CT, LDL y TG, y descenso de los niveles de HDL en pacientes hipotiroideos.

Heart, lipids, and hormones.	Peter Wolf/ 2017.	Endocrine Connection s/ Revisión narrativa.	86 artículos/ Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria High Field MR Centre, Department of Biomedical Imaging and Image-guided Therapy, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.	Las hormonas tiroideas promueven la función ventricular izquierda y reducen a los lípidos intracelulares del miocardio.
The effects of treatment on lipoprotein subfractions evaluated by polyacrylamide gel electrophoresis in patients with autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism.	Zuzana Minarikova/ 2014.	Lipids in Health and Disease/ Cohortes.	70 pacientes/ Department of Cardiovascular Diseases, International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital and Masaryk University, Czech Republic.	Pacientes hipotiroideos presentan mayor prevalencia de perfil aterogénico alterado que un paciente sano. La suplementación con levotiroxina sódica mejora los niveles lipídicos de TG y LDL.
Relationship between Lipoprotein(a) and Thyroid Hormones in Hypothyroid Patients.	Ramachandran Kaliaperumal/ 2014.	Journal of Clinical and Diagnostic Research/ Estudio caso-control	90 pacientes/ Medical College Hospital and Research Centre, Tamilnadu, India.	El hipotiroidismo se asocia a una alteración de los lípidos tanto en hígado como en adipocitos, lo que podría asociarse a enfermedades cardiovasculares.

Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism.	Yanyan Chen/ 2016	Scientific Reports/ Estudio transversal	782 pacientes/ Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang, Liaoning, P. R. China.	Los pacientes hipotiroides presentan niveles séricos significativamente más altos de colesterol total, TG y LDL que los controles.
Association between different degrees of hypothyroidism and serum lipids.	Vandana Saini/ 2012.	Internet Journal of Medical Update/ Estudio caso-control	245 pacientes/ Department of Biochemistry, Lady Hardinge Medical College and associated hospitals, New Delhi, India.	El hipotiroidismo manifiesto es una de las principales causas de dislipidemia secundaria, ya que se asocia con un aumento de los niveles de CT, LDL, VLDL y TG, que pueden conducir a un aumento del riesgo cardíaco.
Serum Lipid Transfer Proteins in Hypothyreotic Patients Are Inversely Correlated with Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) Levels.	Anna Skoczyńska/ 2016.	Medical Science Monitor/ Estudio caso-control	202 pacientes/ Polonia.	El hipotiroidismo se asocia con una disminución de la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) y la proteína intercambiadora de fosfolípidos (PLTP), así como con cambios en el HDL sérico. La disminución de HDL 2 y aumento de HDL 3 en sujetos con hipotiroidismo son consecuencia de la

				disminución de la actividad de las proteínas que transfieren los lípidos.
Thyroid hormones: a potential ally to LDL-cholesterol-lowering agents.	Leonidas H. Duntas/ 2016.	Hormones. International Journal of Endocrinology and Metabolism / Revisión narrativa.	84 artículos/ Evgenidion Hospital, Unit of Endocrinology Diabetes and Metabolism, Thyroid Section, University of Athens, Greece.	En casos de hipotiroidismo y por extensión de la hiperlipidemia, el metabolismo del colesterol se altera en mayor o menor grado según el tipo de enfermedad y su gravedad, mientras que el tratamiento con T4 solo revierte la hiperlipidemia secundaria.
Combined therapy with L-Thyroxine and L-Triiodothyronine compared to L-Thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism.	Valentine V. Fadeyev/ 2010.	Hormones. International Journal of Endocrinology and Metabolism / Ensayo controlado aleatorio.	36 pacientes/ Department of Endocrinology, Moscow Medical Academy, Moscow, Russia.	En comparación con la levotiroxina sódica sola, el tratamiento de reemplazo con la combinación de levotiroxina sódica + triyodotironina muestra una mejora en los perfiles de lípidos séricos, pero una mayor activación de la resorción ósea.

Hipotiroidismo como factor de riesgo de dislipidemia y obesidad.	Ignacio Ortiz Galeano/ 2020.	Revista virtual Sociedad Paraguaya Medicina Interna/ Cohorte.	246 pacientes/ Hospital de Clínicas. San Lorenzo, Paraguay.	El hipotiroidismo se asocia al desarrollo de dislipidemia en forma significativa. Con predominio de la hipercolesterolemia y de la dislipidemia mixta.
Levothyroxine treatment and cholesterol in hypothyroidism.	Antonio C Bianco/ 2020.	Nature Reviews Endocrinology/ Revisión narrativa.	10 artículos/ University of Chicago, Chicago, Illinois, USA.	Individuos con tratamiento con T4 aún tienen riesgo de desarrollar dislipidemia. Por lo que el screening de dislipemia debe continuar aún normalizados los valores de TSH.
Dislipidemia Secundária a Hipotiroidismo e Colestase.	Ana Saavedra/ 2018.	Revista Científica da Ordem dos Médicos/ Caso clínico.	1 paciente/ Centro Hospitalar de S. João. Porto. Portugal.	El hipotiroidismo aumenta el riesgo de rabdomiolisis, por lo cual debe ser excluido.
Persistent Dyslipidemia in Patients With Hypothyroidism: A Good Marker for Personalized Replacement Therapy?	Bernadette Biondi/ 2019.	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism / Revisión narrativa.	20 artículos/ Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples, Italy.	Pacientes con hipotiroidismo presentan altos niveles de CT y LDL, lo que promueve la aterogénesis. A su vez el grado de dislipidemia va a estar influenciada por la gravedad del hipotiroidismo, edad, estilo de vida, actividad

				física y dieta del paciente.
Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile.	C.V. Rizos/ 2011.	The Open Cardiovascular Medicine Journal/ Revisión narrativa.	141 artículos/ Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Ioannina, Greece	La disfunción tiroidea tiene un importante efecto en el perfil lipídico. Se necesitan más estudios para concluir si el hipotiroidismo se asocia con la enfermedad CV y si la restauración del eutiroidismo tiene influencia en la morbimortalidad.
Hypothyroidism as a Risk Factor for Statin Intolerance.	Craig D. Robison/ 2014.	Journal of Clinical Lipidology/ Estudio demográfico.	10789 pacientes/ Intermountain Healthcare system. Murray, UT.	El hipotiroidismo es más prevalente en pacientes con intolerancia a las estatinas.
Dyslipidemias and Hypothyroidism.	Gabriela Brenta MD, 2014.	Pediatric Endocrinology Reviews/ Revisión narrativa .	85 artículos/ Department of Endocrinology and Metabolism, Dr César Milstein Hospital, Buenos Aires, Argentina.	La dislipemia secundaria al hipotiroidismo está presente en la mayoría de los pacientes y revierte con el tratamiento con levotiroxina sódica. Cuando el hipotiroidismo coexiste con la dislipemia primaria puede desencadenar el desarrollo de una

				alteración en el perfil lipídico encubierta.
Association Between Thyroid Dysfunction and Lipid Profiles Differs According to Age and Sex: Results from the Korean National.	Hye-Seon Oh/ 2018.	King College London Journal/ Transversal.	4275 pacientes/ Asian Medical Center, Seoul, Korea.	La prevalencia de disfunción tiroidea es significativamente distinta según el perfil lipídico, y esta asociación es diferente según la edad y el sexo. Este estudio no muestra ninguna asociación entre el hipotiroidismo y los niveles de HDL.
The Effect of Thyroid Disorders on Lipid Levels and Metabolism.	Leonidas H. Duntas/ 2012.	Elsevier/ Revisión Narrativa.	98 artículos/ Endocrine Unit, Evgenidion Hospital, University of Athens, Greece.	El efecto de T3 en el colesterol plasmático está mediado a través del receptor tiroideo que ha llevado a investigaciones sobre el desarrollo de análogos selectivos de esta isoforma del receptor, mediante captación hepática selectiva o mediante mayor afinidad de unión a TRβ1, para el tratamiento de la hipercolesterolemia, evadiendo los efectos adversos en el corazón o en los huesos.

<p>A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism.</p>	<p>Leonidas H. Duntas/ 2018.</p>	<p>Frontiers in Endocrinology/ Revisión Narrativa</p>	<p>100 artículos/ Unit of Endocrinology Diabetes and Metabolism, Thyroid Section, Evgenidion Hospital, University of Athens, Athens, Greece.</p>	<p>Ezetimibe junto con estatinas y tiroxina, mejoran la función tiroidea y reducen CT y LDL mediante la inhibición de la síntesis y de la absorción intestinal de CT.</p>
<p>A cross-sectional study of the association between circulating TSH level and lipid profile in a large Spanish population.</p>	<p>Silvia Santos-Palacios/ 2013.</p>	<p>Clinical Endocrinology/ Transversal.</p>	<p>20.783 pacientes/ Department of Endocrinology and Nutrition, Clínica Universidad de Navarra, University of Navarra.</p>	<p>Se identifica un nivel de corte de TSH en suero de 257 mU/l para detectar diferencias significativas en niveles de lípidos circulantes.</p>
<p>A Study of the Extended Lipid Profile including Oxidized LDL, Small Dense LDL, Lipoprotein (a) and Apolipoproteins in the Assessment of Cardiovascular Risk in Hypothyroid Patients.</p>	<p>Sanjiv Kumar Bansal/ 2016.</p>	<p>Journal of Clinical and Diagnostic Research/ Caso-control</p>	<p>260 pacientes/ The Department of Biochemistry in a tertiary care hospital associated with a Medical College in Haryana</p>	<p>El estudio propone que hay dislipidemia en el hipotiroidismo y el uso del perfil lipídico extendido, que incluye parámetros como sd LDL, o LDL, apolipoproteínas (apoB y apoA1) y Lp (a) junto con el perfil lipídico convencional, tiene una superioridad en la predicción del riesgo cardiovascular en tales pacientes.</p>

Significant reduction of elevated serum lipoprotein(a) concentrations during levo-thyroxine-replacement therapy in a hypothyroid patient.	Toshio Murase/ 2012.	Journal of Clinical Lipidology/ Caso clínico	1 paciente/ Department of Endocrinology and Metabolism Toranomon Hospital, Tokyo, Japan.	Demuestra que la administración de la hormona tiroidea provoca una reducción significativa de concentraciones séricas de Lp (a) en un paciente con hipotiroidismo primario, lo que sugiere un posible papel de esta hormona en regular el metabolismo de Lp (a).
---	-------------------------	---	---	--

## DISCUSIÓN

En la totalidad de los artículos revisados, se expresa una correlación positiva entre hipotiroidismo y dislipemia. Se encuentra que el 93% de los hipotiroideos presentan dislipidemia (14) y entre los pacientes con alteración en los lípidos séricos el 3,7% a 5,6% presentan hipotiroidismo (3).

La relación entre ambas patologías, depende además del sexo y de la edad. La edad es el factor más influyente en cuanto a los niveles de CT y los valores de TSH le siguen en importancia (11). Además se ha encontrado una prevalencia mayor de hipotiroidismo a mayor edad (15). En cuanto al sexo, los hombres tienen niveles más altos de LDL antes de los 50 años, mientras que después de esta edad es mayor en las mujeres, debido al papel de los estrógenos (3). Sumado a esto, se ha demostrado que los niveles de TSH son más altos en el sexo femenino (15).

Un estudio de la Clínica Mayo, con 285 pacientes, muestra que según la clasificación de Fredrickson de dislipemias, en el hipotiroidismo se encuentra más frecuentemente la tipo IIa o hipercolesterolemia pura (56%), en esta existen cifras altas de colesterol a expensas de un aumento en los niveles de LDL, mientras que los TG y la HDL están en rangos normales. Seguida por la tipo IIb (34%), hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia y la tipo IV (1,5%), hipertrigliceridemia. En 8,5% no se encontraron alteraciones en el perfil lipídico (10). Otro estudio, demuestra mayor prevalencia de hiperlipemia combinada con un 42,5 % y no encuentra alteraciones en un 17,5% de los pacientes (16).

Un estudio realizado con 20.783 pacientes identificó un nivel de corte de TSH sérica de 2,57 mU/l para detectar diferencias significativas en los niveles de lípidos circulantes (15).

El perfil lipídico que más se asocia al déficit de HT es el aumento en los valores de CT y LDL, descrito en todos los estudios analizados. Hay resultados controversiales, en cifras encontradas de TG y HDL. El HDL se puede dividir en dos subfracciones, HDL2 y HDL3, en el hipotiroidismo se ha observado un aumento en el HDL2, esto es debido a la disminución en la actividad de la lipasa hepática (13, 18, 19). Igualmente aunque haya ascenso en el HDL, es más importante el ascenso en los lípidos aterogénicos, por lo que los pacientes con hipotiroidismo siguen teniendo un mayor riesgo cardiovascular. En cuanto a los TG, sus cifras pueden ser aumentadas o normales en los pacientes hipotiroideos (13). Sin embargo, en los estudios observacionales analizados en esta revisión, todos mostraron aumento en el nivel sérico de TG (15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25).

Aunque la relación entre el déficit de HT y el aumento en las cifras de LDL esté establecida, para valorar el riesgo cardiovascular en los pacientes es conocida la importancia de no considerar solamente el nivel sérico de LDL, si no también las características de estas partículas. De los estudios analizados, sólo uno de ellos incluyó el estudio de las cifras de sd LDL y LDL oxidada mostrando un aumento significativo de ambas en los pacientes hipotiroideos, aún con cifras normales de LDL (19). Dado que el número de muestra es pequeño (N=100) sería importante la determinación de estos valores en estudios futuros.

Otros parámetros relevantes en los que se observó un aumento significativo en pacientes hipotiroideos son, apoB (componente clave de las partículas aterogénicas) (19) y Lp (a) (21).

Pacientes hipotiroideos tratados con T4 suelen reducir sus valores de CT y LDL (16, 27), entre estos, los pacientes con niveles de TSH más altos y mayor concentración de lípidos sanguíneos pretratamiento son los que muestran un mayor beneficio (11, 28). No se han descrito cambios significativos en los niveles de HDL (10, 16).

Se necesita un periodo de 4-6 semanas de tratamiento para observar los cambios, en general el descenso en las lipoproteínas se relaciona con el aumento T4 libre (10). Un metaanálisis muestra como resultado una disminución en los lípidos después del tratamiento con T4 de -7,9 mg/dL de CT y -10 mg/dL en LDL (11).

Está descrito, que los tratados con T4 con niveles de TSH normales continúan con niveles de CT y LDL mayores que los controles. Hablando de un riesgo cardiovascular persistente aún en pacientes hipotiroideos tratados (28). Solo un ensayo clínico analiza el cambio en las cifras de Lp(a), concluyendo que existe una disminución de estas con el tratamiento con T4 (29). Otro estudio concluye que las cifras de apoB también disminuyen con el tratamiento de reemplazo hormonal (16). Ambos efectos son descritos además en revisiones narrativas analizadas (10).

Cuando no es posible lograr el objetivo terapéutico en la cifra de lípidos, con la administración de T4 y luego de haber implementado modificaciones en el estilo de vida, está indicado administrar estatinas. El uso de T4 en conjunto con las estatinas muestran un mayor resultado en el descenso de CT y LDL, en comparación con el uso de forma individual, ya que estos fármacos presentan un mecanismo sinérgico, T4 actúa principalmente induciendo la expresión de LDL-R y además acelera la degradación de LDL. Mientras tanto, las estatinas bloquean la síntesis de colesterol en el hígado al inhibir la actividad de la HMG-CoA reductasa (27).

Conociendo que existen diferentes receptores de HT según el tejido, se está trabajando sobre el desarrollo de análogos selectivos para la isoforma  $\beta$ -1, presente en el hígado. Esto evitaría los efectos adversos en otras partes del organismo, mientras trata específicamente la hipercolesterolemia. Algunos de estos análogos ya desarrollados son Sobetirome y Epirotome, que han demostrado ser efectivos en la disminución de los lípidos séricos. Estos fármacos continúan en desarrollo y estudio en la actualidad (11,13).

Se recomienda realizar screening de hipotiroidismo en pacientes con dislipemia, para poder lograr alcanzar las cifras objetivo en el perfil lipídico, ya que si este no está identificado y no se agrega el tratamiento con T4 estas raramente se alcanzan. Además los pacientes hipotiroideos tienen un mayor riesgo de efectos adversos con la administración de estatinas (32).

## **CONCLUSIONES**

Los pacientes hipotiroideos presentan una mayor prevalencia de dislipemia, en estos predomina el aumento de LDL con características aterogénicas, por lo que el riesgo cardiovascular de estos pacientes es mayor.

El tratamiento de reemplazo con T4 ha demostrado disminuir las cifras de lípidos séricos, lo que raramente se logra mediante el tratamiento único con estatinas, por lo que es importante identificar la presencia de hipotiroidismo en pacientes con alteraciones lipídicas.

Se continúan desarrollando fármacos que actúan sobre receptores específicos de hormonas tiroideas, para el tratamiento selectivo de la dislipemia, minimizando así los efectos adversos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mendoza DB, Scarone DS, Yametti BCL. Hipotiroidismo primario en adultos. 2011;(Nº 7).
2. A.M LM. Hipotiroidismo.Farreras-Rozman. Medicina Interna. XVIII. Hipotiroidismo. Farreras-Rozman. Medicina Interna. Elsevier España; 2016. 1948–1951 p.
3. Oh HS, Kwon H, Ahn J, Song E, Park S, Kim M, et al. Association between Thyroid Dysfunction and Lipid Profiles Differs According to Age and Sex: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Thyroid*. 2018;
4. P. Arias GB. Glándula Tiroides. In: Best and Taylor. 14th ed. 2012. p. 683–96.
5. Hennessey J, Wartofsky L. La enfermedad de Hashimoto. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):E2–E2.
6. Decreto N°123/998, Sal comestible para uso humano. Plan nacional de yodización [Internet]. 1998. p. 741. Available from: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/123-1998/2?verreferencias=articulo>
7. Osio O. El metabolismo del colesterol. *Acta méd colomb*. 1992;
8. Maldonado Saavedra O, Ramírez Sánchez I, Rubén García Sánchez J, Manuel Ceballos Reyes G, Méndez Bolaina E. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas Cholesterol: Biological function and medical implications. *Rev Mex Cienc Farm*. 2012;
9. Saavedra A, Rodrigues E, Carvalho D. Dyslipidemia secondary to hypothyroidism and cholestasis. *Acta Med Port*. 2020;
10. Rizos CV. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;
11. Duntas LH, Brenta G. A renewed focus on the association between thyroid hormones and lipid metabolism. *Frontiers in Endocrinology*. 2018.
12. Brenta G, Fretes O. Dyslipidemias and hypothyroidism. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;
13. Duntas LH, Brenta G. The Effect of Thyroid Disorders on Lipid Levels and Metabolism. *Medical Clinics of North America*. 2012.

14. Ortiz Galeano I, Brunstein Pedrozo H, López Ovelar HMR. Hypothyroidism as a risk factor for dyslipidemia and obesity. *Rev Virtual la Soc Paraguaya Med Interna*. 2020;7(2):55–61.
15. Santos-Palacios S, Brugos-Larumbe A, Guillén-Grima F, Galofré JC. A cross-sectional study of the association between circulating TSH level and lipid profile in a large Spanish population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;
16. Minarikova Z, Gaspar L, Kruzliak P, Celecová Z, Oravec S. The effects of treatment on lipoprotein subfractions evaluated by polyacrylamide gel electrophoresis in patients with autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism. *Lipids Health Dis*. 2014;
17. Salehidoost R, Aminorroaya A, Iraj B, Amini M. The impact of acute hypothyroidism on lipid levels in athyreotic patients. *J Res Med Sci*. 2012;
18. Saini, Vandana, Amita Yadav, Sarika Arora RS, Bhattacharjee and J. Association between different degrees of hypothyroidism and serum lipids. *Internet J Med Updat*. 2012; Vandana Saini, Amita Yadav, Sarika Arora, Ritu Sin.
19. Bansal SK, Yadav R. A study of the extended lipid profile including oxidized LDL, small dense LDL, lipoprotein (A) and apolipoproteins in the assessment of cardiovascular risk in hypothyroid patients. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;
20. Narula K, Dara NK, Meena SL. Dyslipidemia in Thyroid Disorders. *Int J Med Biomed Stud*. 2020;4(7):1–6.
21. Kaliaperumal R, William E, Selvam T, Shyam Krishnan M. Relationship between lipoprotein(a) and thyroid hormones in hypothyroid patients. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;
22. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Sbc, Ferreira-Hermosillo A, et al. *Williams Tratado de Endocrinología*. Williams Tratado Endocrinol. 2013;
23. Ali A, Sattar A, Hameed A, Farooq M. Evaluation of lipid profile in patients of primary hypothyroidism visiting cenum. *Pakistan J Med Heal Sci*. 2013;7(1):80–2.
24. Skoczyńska A, Wojakowska A, Turczyn B, Zatońska K, Wołyniec M, Rogala N, et al. Serum lipid transfer proteins in hypothyreotic patients are inversely correlated with thyroid-stimulating hormone (TSH) levels. *Med Sci Monit*. 2016;

25. Murgod R, Soans G. Changes in Electrolyte and Lipid Profile in Hypothyroidism. *Int J Life Sci Pharma Res.* 2012;
26. Tarik M, Chandra S. TO STUDY THE PATTERN OF DYSLIPIDEMIA IN HYPOTHYROID PATIENTS. *Int J Med Biomed Stud.* 2020;
27. Duntas LH, Brenta G. Thyroid hormones: A potential ally to ldl-cholesterol-lowering agents. *Hormones.* 2016.
28. Biondi B. Persistent Dyslipidemia in Patients with Hypothyroidism: A Good Marker for Personalized Replacement Therapy? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2018.
29. Murase T, Arimoto S, Okubo M, Morinaga S. Significant reduction of elevated serum lipoprotein(a) concentrations during levo-thyroxine-replacement therapy in a hypothyroid patient. *J Clin Lipidol.* 2012;
30. Bianco AC, Taylor P. Levothyroxine treatment and cholesterol in hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology.* 2020.
31. Fadeyev V V., Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-Thyroxine and L-Triiodothyronine compared to L-Thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones.* 2010;
32. Robinson CD, Bair TL, Horne BD, McCubrey RO, Lappe DL, Muhlestein JB, et al. Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance. *J Clin Lipidol.* 2014;